

Pengaruh fisioterapi terhadap perbaikan rasa nyeri pada penderita osteoarthritis lutut yang mendapat terapi parasetamol

Nyoman Kertia, Siti Nurdjanah

Bagian/SMF Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran UGM/RS.Dr. Sardjito
Yogyakarta

ABSTRACT

Nyoman Kertia, Siti Nurdjanah - *Impact of physiotherapy on pain improvement in patients with knee osteoarthritis who took paracetamol*

Background: Osteoarthritis (OA) of the knee is a disease caused by several etiologies but similar biology, morphology and clinical presentation. It doesn't only affect joint cartilage, but also subchondral bone, ligament, capsule, membrane of joint and periarticular muscles. Chief complaints in OA of the knee are pain and physical disability. In OA of the knee there is lower limb weakness, particularly quadriceps muscles and the weakness severity is related to pain and disability.

Objective: To know the combination of physiotherapy and paracetamol compound to paracetamol alone in OA of the knee.

Methods: This study is a randomized controlled trial in OA of the knee in patients with moderate pain in Internal Medicine Department Outpatients Clinic, Dr. Sardjito Hospital, Yogyakarta. Patients were randomly divided into 2 groups. Treatment group (17 patients) took physiotherapy and paracetamol. Control group (19 patients) took paracetamol only. Physiotherapy was performed in Medical Rehabilitation Clinic with isometric exercise three times weekly and paracetamol 500 mg three times daily for 4 weeks. Pain intensity was measured by visual analogue scale (VAS) 100 mm before and after treatment.

Result: There was significant decrease in the mean of pain intensity before and after treatment between treatment and control groups as much as 6.65 ± 5.134 mm (95% CI 32.14 to 41.15; $p < 0.0001$) and 28.84 ± 8.760 mm (95% CI 26.37 to 31.32; $p < 0.0001$), respectively. The decrease of pain intensity was significantly different between two groups (95% CI 3.004 to 12.606; $p=0.002$) after 4 weeks of treatment. No serious adverse events were attributable resulted from paracetamol treatment.

Conclusion: Pain intensity in OA of the knee patients who took paracetamol 500 mg three times daily and physiotherapy improved significantly than paracetamol only for 4 weeks of treatment.

Key words: knee osteoarthritis, pain, VAS, physiotherapy, paracetamol.

ABSTRAK

Nyoman Kertia, Siti Nurdjanah - *Pengaruh fisioterapi terhadap perbaikan rasa nyeri pada penderita osteoarthritis lutut yang mendapat terapi parasetamol*

Latar belakang. Osteoarthritis (OA) lutut adalah penyakit yang disebabkan oleh berbagai macam etiologi tetapi mempunyai gambaran biologi, morfologi, dan klinis yang serupa. Penyakit ini tidak saja mengenai kartilago sendi, tetapi juga melibatkan tulang subkondral, ligamentum, kapsul, membran sendi, dan otot periartikular. Keluhan utama pada penderita OA adalah nyeri dan disabilitas fisik. Pada penderita OA lutut sering didapatkan kelemahan otot ekstremitas bawah terutama otot kuadrisep dan derajat kelemahan berhubungan dengan derajat nyeri dan besarnya disabilitas.

Tujuan. Membandingkan pengaruh kombinasi fisioterapi dan parasetamol dengan parasetamol dalam hal pengurangan rasa nyeri pada penderita OA lutut.

Metode. Penelitian uji klinik secara acak terhadap penderita OA lutut dengan derajat nyeri sedang di Poli Penyakit Dalam RS. Dr. Sardjito Yogyakarta. Penderita OA lutut diacak secara random menjadi 2 kelompok. Kelompok coba (17 penderita) mendapat kombinasi fisioterapi dan parasetamol. Kelompok kontrol (19 penderita) mendapat parasetamol. Fisioterapi dilakukan di Poli Rehabilitasi Medik dengan fisioterapi secara isometrik 3 kali perminggu dan dosis parasetamol 3 kali sehari 500 mg selama 4 minggu. Intensitas nyeri dinilai dengan VAS 100 mm sebelum dan setelah terapi.

Hasil. Didapatkan perbedaan yang bermakna rerata intensitas nyeri sebelum dan setelah perlakuan pada kelompok coba sebesar $36,65 \pm 5,134$ mm ($p < 0,0001$; KI 95% 32,14–41,15) dan kelompok kontrol sebesar $28,84 \pm 8,760$ mm ($p < 0,0001$; KI 95% 26,37–31,32). Penurunan rerata intensitas nyeri pada kelompok coba berbeda secara bermakna dibanding kelompok kontrol ($p = 0,002$; KI 95% 3,004–12,606) setelah 4 minggu terapi. Tidak didapatkan efek samping yang bermakna akibat terapi parasetamol.

Simpulan. Terdapat perbaikan intensitas nyeri yang bermakna pada penderita OA lutut yang mendapat terapi kombinasi fisioterapi dan parasetamol 500 mg 3 kali sehari dibanding parasetamol 500 mg 3 kali selama 4 minggu terapi

PENGANTAR

Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit sendi yang paling banyak diderita dan menjadi masalah kesehatan pada penderita karena rasa nyeri, hendaya fisik, hilangnya waktu kerja dan ekonomi¹. Di Amerika Serikat lebih 11% penduduk usia > 65 tahun mempunyai tanda dan gejala klinis OA², sedangkan di Jawa Tengah prevalensi OA klinis sebesar 5,1%³.

Osteoarthritis lutut secara klinis ditandai dengan rasa nyeri di sekitar lutut yang memberat dengan aktivitas dan membaik bila istirahat, kaku pagi hari, krepitasi, keterbatasan gerak sendi. Berdasarkan tipenya nyeri dibedakan menjadi nyeri akut dan kronis, sedangkan berdasarkan etiologinya, nyeri dibedakan menjadi empat jenis, yaitu: nyeri nosiseptif (nyeri inflamasi), nyeri neuropatik, nyeri psikogenik (idiopatik) dan nyeri kronik dengan berbagai penyebab^{4,5}. Mekanisme timbulnya rasa nyeri pada OA masih belum diketahui dengan pasti. Karena kartilago sendi tidak memiliki serabut saraf, maka sumber nyeri pada OA diperkirakan dari struktur sendi yang lain.

Kelemahan otot kuadrisep merupakan keadaan yang sering dijumpai pada penderita OA lutut yang diakibatkan atrofi *disuse*, karena kurangnya penggunaan otot tersebut pada sisi lutut yang sakit⁶. Kelemahan otot kuadrisep juga merupakan faktor risiko timbulnya OA lutut, karena berkurangnya stabilitas sendi lutut dan menurunnya kemampuan otot untuk meredam beban⁷. Fisioterapi dalam penanganan OA lutut berupa penguatan otot kuadrisep, latihan aerobik tiap 3 hari selama 4 minggu terbukti mengurangi rasa nyeri dan keterbatasan fungsi pada tes jalan selama 6 menit

yang dinilai dengan *Visual Analog Scale* (VAS) dan *Western Ontario McMaster* (WOMAC)⁸. Tujuan fisioterapi pada penanganan OA adalah untuk mengurangi rasa nyeri, kekakuan sendi, mencegah kerusakan sendi lebih lanjut, memperbaiki fungsional dan kualitas hidup. Fisioterapi merupakan dasar dari penanganan OA lutut dan lebih efektif apabila dikombinasi dengan terapi farmakologis^{2,9}. Pada OA lutut, fisioterapi dilakukan dengan cara penguatan otot kuadrisep, menstabilkan sendi, latihan aerobik dan memperluas rentang gerak sendi^{6,8}. Terdapat 3 jenis kontraksi otot berkaitan dengan gerakan yang terjadi selama fisioterapi yaitu: latihan isometrik, latihan isotonik, dan latihan isokinetik. Latihan isometrik adalah latihan statik dengan kontraksi otot tanpa gerakan sendi, yang tidak menghasilkan perubahan dalam total panjang otot. Latihan isotonik adalah latihan dinamik dengan beban tetap (konstan), tetapi gerakan sendi tidak terkendali. Latihan isokinetik adalah latihan dengan gerak terkendali sehingga gerakan terjadi melalui suatu rentang sendi pada kecepatan angular yang konstan selama otot memendek atau memanjang dengan beban dapat bervariasi¹⁰. Fisioterapi (*exercise therapy*) disesuaikan ada tidaknya episode nyeri sendi. Pada episode nyeri, dapat dilakukan fisioterapi dengan latihan isometrik seperti kontraksi otot kuadrisep, latihan posisi tanpa beban (sepeda statis) atau posisi tanpa beban secara parsial (latihan dalam air). Pada episode tanpa nyeri, program fisioterapi dengan latihan isotonik berupa peregangan dan penguatan otot kuadrisep¹⁰. Huang *et al.*,¹¹ telah membuktikan bahwa latihan isometrik sesuai untuk penguatan otot pada penderita OA dengan episode nyeri, sedangkan latihan isotonik akan menimbulkan nyeri sendi. Meta-analisis mengenai manfaat

fisioterapi pada OA lutut atau pinggul menunjukkan bahwa fisioterapi dapat mengurangi nyeri dan memperbaiki kapasitas fungsional antara 15-25% dibandingkan kontrol setelah terapi selama 3-6 bulan¹². Fisioterapi pada penderita OA meskipun bermanfaat dalam mengurangi rasa nyeri, tetapi para ahli belum sepakat fisioterapi apa yang spesifik dan berapa lama waktunya untuk OA lutut¹³.

Pada penanganan OA lutut secara farmakologis sebagai obat lini pertama digunakan analgetik sederhana (parasetamol). Parasetamol dibanding obat anti-inflamasi non-steroid (OAINS) baik yang nonselektif maupun yang selektif, menunjukkan insidensi efek samping lebih rendah dan biayanya lebih murah, meskipun terhadap pengurangan rasa nyeri lebih lemah¹⁴. Untuk rasa nyeri derajat ringan sampai sedang, pemberian parasetamol 2600 mg perhari sebanding dengan naproxen 750 mg perhari. Parasetamol direkomendasikan sebagai obat analgetik lini pertama dalam tatalaksana OA lutut dan panggul oleh American College of Rheumatology (ACR) dan European League Against Rheumatology (EULAR) karena efikasi, efek samping minimal dan biayanya lebih murah dibanding OAINS baik yang selektif maupun yang non selektif^{2,9}. Parasetamol merupakan salah satu derivat para-aminophenol sebagai metabolit aktif dari phenacetin¹⁵.

Parasetamol diabsorpsi secara cepat dan lengkap dari saluran cerna dan mencapai kadar puncak dalam plasma sekitar 30-60 menit setelah pemberian secara oral dengan waktu paruh sekitar 2 jam. Konsentrasi kadar terapi dalam serum antara 10-20 mcg/mL. Parasetamol terutama dimetabolisasi melalui konjugasi dengan asam glukoronat dan sulfat di hepar serta diekskresi melalui urin. Sebagian kecil parasetamol akan dimetabolisasi oleh enzim sitokrom P450 2E1 menjadi metabolit N-acetyl-p-benzoquinone imide (NAPQI) yang bersifat reaktif dan toksik, secara cepat akan di detoksifikasi oleh glutathion kemudian diekskresi melalui urin sebagai asam merkapturik dan sistein^{15, 16}.

Efek antiinflamasi dari parasetamol minimal dan tidak berefek terhadap fungsi trombosit. Efek samping dari parasetamol jarang dijumpai, meskipun tetap ada risiko terhadap ginjal dan hati terutama penderita dengan kelainan hati, peminum alkohol dan malnutrisi^{15, 16, 17}.

Parasetamol sebagai analgetik dan antipiretik sama efektif dengan aspirin, tapi lemah sebagai anti

inflamasi. Dosis terapeutik adalah 10-15 mg/kg per dosis dengan dosis maksimum 80 mg/kg untuk anak dan 325-500 mg per 6 jam dengan dosis maksimum 4g perhari untuk dewasa¹⁸. Dosis maksimal parasetamol untuk mengurangi rasa nyeri pada OA tidak boleh melebihi 4g perhari¹⁹. Untuk kasus OA di Indonesia, dosis parasetamol 2g perhari cukup memadai untuk penghilang rasa nyeri³.

Efek samping pemakaian parasetamol terutama terjadi akibat dosis yang berlebihan. Pada dosis tunggal 10-15 g (150-250 mg/kgBB) parasetamol akan menyebabkan hepatotoksitas dan jalur konjugasi asam glukoronat dan sulfat tersaturasi, selebihnya akan dimetabolisasi menjadi NAPQI oleh enzim sitokrom P450. Ketika cadangan glutathion hepar menurun sekitar 70%, NAPQI menyebabkan nekrosis sentrilobular karena pada daerah tersebut konsentrasi enzim sitokrom P450 2E1 paling tinggi sehingga produksi NAPQI maksimal¹⁹.

Faktor yang mempengaruhi kerusakan hepar karena parasetamol antara lain: overdosis parasetamol, meningkatnya aktivitas enzim sitokrom P450 akibat alkohol atau penggunaan obat lainnya, penurunan kapasitas konjugasi menjadi asam glukoronat dan sulfat, pengurangan cadangan glutathion hepar karena malnutrisi atau alkoholik kronik¹⁹.

Manifestasi awal dari toksisitas parasetamol adalah ringan dan tidak spesifik seperti mual, muntah, nyeri perut. Peningkatan kadar AST dan ALT serum terjadi dalam 24 jam setelah intoksikasi. Kadar puncak AST dan ALT pada penderita intoksikasi parasetamol dapat mencapai lebih dari 10.000 IU/L. Terdapat hubungan antara peningkatan kadar enzim transaminase dengan beratnya derajat nekrosis hepar¹⁵.

Beberapa metode untuk mengukur rasa nyeri pada OA antara lain VAS, Western Ontario McMaster Osteoarthritis Index (WOMAC), McGill Pain Questionnaire (MPQ) dan indeks fungsional Lequesne^{20, 21, 22}. Derajat nyeri secara kuantitatif dinilai dengan VAS. *Visual Analogue Scale* merupakan cara yang sederhana untuk mengetahui intensitas nyeri. Pengukuran VAS berupa garis lurus dengan panjang 100 mm, baik berupa garis vertikal atau horisontal dan berdasarkan skala interval dibagi menjadi nyeri ringan (0 - 40), sedang (>40 - 70) dan berat (>70-100). Beberapa penelitian

membuktikan bahwa pengukuran nyeri dengan menggunakan VAS validitas dan reprodutivitasnya baik^{23, 24}.

Berdasarkan uraian di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut: apakah kombinasi fisioterapi dengan parasetamol lebih baik dibanding parasetamol saja dalam mengurangi rasa nyeri pada penderita OA lutut? Tujuan dari penelitian adalah untuk mengetahui manfaat dari kombinasi fisioterapi dengan parasetamol dalam mengurangi rasa nyeri derajat sedang pada penderita OA lutut dibanding parasetamol. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan tenaga medis dalam penatalaksanaan OA lutut, khususnya modalitas fisioterapi.

BAHAN DAN CARA

Penelitian ini dilakukan dengan rancangan uji klinis secara acak terkontrol, di Poliklinik Penyakit Dalam dan Rehabilitasi Medik RS. Dr. Sardjito Yogyakarta. Waktu penelitian mulai bulan Desember 2004 sampai dengan Agustus 2005.

Populasi target penelitian adalah penderita OA lutut yang didiagnosis berdasarkan kriteria ACR 1986. Populasi terjangkau adalah populasi target penelitian yang kontrol dan memenuhi kriteria inklusi di Poliklinik Penyakit Dalam RS. Dr. Sardjito Yogyakarta.

Kriteria inklusi adalah: 1) Penderita OA lutut berdasarkan kriteria ACR 1986 dengan derajat nyeri sedang yang kontrol di Poliklinik Penyakit Dalam RS. Dr. Sardjito. 2) Bersedia mengikuti penelitian. Kriteria eksklusi : 1) Tidak menggunakan injeksi viskosuplemen intraartikular dalam 6 bulan terakhir; 2) Tidak menggunakan injeksi steroid intraartikular dalam 3 bulan terakhir; 3) Menderita diabetes melitus dengan komplikasi neuropati perifer; 4) Menderita sakit jantung; 5) Mempunyai riwayat operasi pada lutut yang bersangkutan; 6) Menderita hepatitis.

Protokol penelitian: a. Subjek penelitian yang memenuhi kriteria diminta persetujuannya dan menandatangani surat persetujuan untuk mengikuti penelitian dan diperiksa enzim transaminase (*aspartate aminotransferase*/AST dan *alanin aminotransferase*/ALT); b. Subjek penelitian diminta

untuk tidak menggunakan obat analgetik selama 1 minggu dan diminta datang pada hari yang ditentukan; c) Saat subjek penelitian datang pertama kali, penderita diminta mengisi kuesioner intensitas nyeri skala analog visual 100 mm; d) Pengambilan sampel darah sebanyak 5 ml, kemudian diperiksa di Laboratorium Patologi Klinik RS. Dr. Sardjito pada hari yang sama dengan hari pengambilan sampel; e) Pemeriksaan enzim transaminase dilakukan dengan metode *Beckman Automatic*. Nilai normal AST 10-42 IU/L dan ALT 10-40 IU/L; f) Subjek diacak menjadi dua kelompok yaitu kelompok yang mendapat parasetamol (kelompok kontrol) dan kelompok yang menjalani fisioterapi dan mendapat parasetamol (kelompok coba), dengan menggunakan metode *simple random sampling*; g) Subjek penelitian yang mendapat parasetamol diminta untuk minum parasetamol 3 kali 500 mg perhari secara rutin selama penelitian; h) Subjek penelitian yang menjalani fisioterapi diminta minum parasetamol 3 kali 500 mg perhari secara rutin dan datang di Poliklinik Rehabilitasi Medik RS. Dr. Sardjito pada hari yang disepakati, 2 kali perminggu selama 4 minggu; i) Fisioterapi yang dilakukan meliputi: Latihan peregangan otot yaitu peregangan otot *hamstring* dan peregangan otot kuadrisep pada posisi pronasi (telungkup). Penderita disuruh fleksi atau ekstensi tungkai bawah, fisioterapis menahan tungkai bawah sampai 60°. Setiap sesi fisioterapi dilakukan gerakan sebanyak 5 kali diikuti istirahat 30 detik dalam waktu 15 menit; j) Pada setiap minggu dan akhir penelitian, subjek penelitian diminta untuk mengisi VAS 1 jam setelah fisioterapi, serta diperiksa enzim transaminase; k) Ketaatan minum parasetamol dihitung dari jumlah obat yang diminum; l) Apabila didapatkan keluhan nyeri yang bertambah, mual, muntah, nyeri perut, subjek penelitian diminta untuk kontrol dan diperiksa enzim transaminase; m) Bila didapatkan peningkatan enzim transaminase > 2 kali nilai batas atas normal subjek dikeluarkan dari penelitian.

HASIL PENELITIAN

Jumlah penderita yang memenuhi kriteria penelitian dan setuju mengikuti penelitian adalah 36 orang. Selama 4 minggu penelitian tidak didapatkan kasus *drop out* dan efek samping dari terapi.

Karakteristik data dasar subjek penelitian dapat dilihat pada TABEL 1.

Analisis *Chi square test* yang digunakan terhadap data dasar jenis kelamin, tingkat pendidikan

TABEL 1. Karakteristik data dasar subjek penelitian

Variabel	Kelompok coba (n=17)	Kelompok kontrol (n=19)	IK 95%	P
Umur (SB)	65,94 ± 8,29	63,95 ± 7,41	-3,318 – 7,305	0,451
Jenis kelamin				
Laki-laki	7	6		0,549
Wanita	10	13		
Pendidikan				
Rendah	3	1		0,348
Menengah	14	16		
Tinggi	-	2		
IMT (kg/m ²)				
Rerata (SB)	25,363 ± 2,763	24,546 ± 2,117	-2,500 – 0,865	0,331
Non obese	3	3		0,881
Overweight	14	16		
VAS1	59,180 ± 7,187	63,950 ± 4,327	-8,740 – -0,802	0,020
AST (IU/L)	22,747 ± 4,534	22,668 ± 4,450	-2,967 – 3,124	0,958
ALT (IU/L)	23,471 ± 3,473	21,484 ± 3,650	-0,435 – 4,401	0,105

Keterangan: Kelompok coba: parasetamol dan fisioterapi; kelompok kontrol: parasetamol; SB: simpang baku; IK: interval kepercayaan; IMT: indeks masa tubuh; VAS: *visual analog scale*; AST: *aspartate aminotransferase*; ALT: *alanine aminotransferase*.

dan berat badan menunjukkan tidak adanya perbedaan proporsi yang bermakna antara kedua kelompok untuk jenis kelamin ($p=0,549$), tingkat pendidikan ($p=3,48$) dan berat badan ($p=0,881$).

Analisis *t test* terhadap data dasar umur, IMT, kadar AST dan ALT menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok.

Sedangkan skor VAS antara kelompok coba dengan kontrol menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik ($p=0,02$), kelompok kontrol lebih tinggi daripada kelompok coba.

Penurunan rerata skor VAS kelompok coba dan kelompok kontrol setiap periode waktu selengkapnya seperti tercantum pada TABEL 2.

TABEL 2. Penurunan rerata skor VAS pada kelompok coba dan kontrol tiap periode waktu

Pengukuran	Kelompok coba (n=17)		Kelompok kontrol (n=19)		IK 95%	P
	Rerata Skor VAS	SB	Rerata Skor VAS	SB		
VAS 1	59,180	7,187	63,950	4,327	-8,740 – -0,802	0,02
VAS 2	48,180	8,413	56,000	5,121	-12,484 – -3,163	0,02
VAS 3	39,290	5,818	48,110	5,109	-12,511 – -5,111	0,0001
VAS 4	30,410	7,706	40,680	4,334	-14,449 – -6,096	0,0001
VAS 5	22,530	5,316	35,110	5,405	-16,215 – -8,937	0,0001

SB: simpang baku; IK: interval kepercayaan

Skor VAS pada kelompok coba dan kontrol dinilai sebanyak 5 kali. Pada saat pertama skor VAS dinilai sebelum mendapat terapi parasetamol dan atau fisioterapi disebut VAS1. Penilaian selanjutnya dilakukan pada minggu pertama sampai ke empat 1 jam setelah mendapat terapi disebut VAS2, VAS3, VAS4 dan VAS5.

Rerata skor VAS sebelum terapi parasetamol dan fisioterapi pada kelompok coba sebesar $63,950 \pm 4,327$. Rerata skor VAS sebelum pemberian parasetamol pada kelompok kontrol sebesar $59,180 \pm 7,187$. Terdapat perbedaan yang bermakna rerata skor VAS

sebelum terapi pada kelompok coba dan kontrol ($p=0,02$ dengan IK 95%: $-8,740 - -0,802$).

Analisis t test terhadap perbedaan penurunan rerata skor VAS pada kelompok coba dan kontrol tiap periode waktu setelah terapi pada minggu pertama sampai akhir terapi menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,0001$). Penurunan skor VAS pada kelompok coba setelah terapi dibanding sebelum terapi didapatkan hasil $36,65 \pm 8,760$ mm ($p < 0,0001$; IK 95%: $32,14 - 41,15$) (TABEL 3), sedangkan pada kelompok kontrol didapatkan hasil $28,84 \pm 5,134$ mm ($p < 0,0001$; IK 95%: $26,37 - 31,32$) (TABEL 4).

TABEL 3. Perbedaan penurunan rerata skor VAS pada kelompok coba tiap periode waktu

Pengukuran	Kelompok coba (n=17)		Kelompok kontrol (n=19)		IK 95%	P
	Rerata Skor VAS	SB	Rerata Skor VAS	SB		
VAS 1	59,180	7,187	63,950	4,327	-8,740 – -0,802	0,02
VAS 2	48,180	8,413	56,000	5,121	-12,484 – -3,163	0,02
VAS 3	39,290	5,818	48,110	5,109	-12,511 – -5,111	0,0001
VAS 4	30,410	7,706	40,680	4,334	-14,449 – -6,096	0,0001
VAS 5	22,530	5,316	35,110	5,405	-16,215 – -8,937	0,0001

SB: simpang baku; IK: interval kepercayaan

TABEL 4. Perbedaan penurunan rerata skor VAS pada kelompok kontrol tiap periode waktu

Pengukuran	Rerata \pm SB	IK 95%	P
VAS 1-2	$7,95 \pm 1,870$	7,05 – 8,85	0,0001
VAS 1-3	$15,84 \pm 4,388$	13,73 – 17,96	0,0001
VAS 1-4	$23,26 \pm 3,664$	21,50 – 25,03	0,0001
VAS 1-5	$28,84 \pm 5,134$	26,37 – 31,32	0,0001

SB: simpang baku; IK: interval kepercayaan

Perbedaan penurunan rerata antara kelompok coba dengan kelompok kontrol tiap periode waktu menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik (TABEL 5). Penurunan rerata skor VAS

pada kelompok coba setelah 4 minggu terapi menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik dibanding kelompok kontrol ($p=0,002$ dengan IK 95%: $3,004 - 12,606$).

TABEL 5. Perbedaan penurunan rerata skor VAS pada kedua kelompok dari penilaian pertama ke penilaian-penilaian berikutnya

	Kelompok coba (n=17)		Kelompok kontrol (n=19)		IK 95%	P
	Rerata	SB	Rerata	SB		
VAS 1-2	11,00	4,168	7,95	1,870	0,904 – 5,201	0,007
VAS 1-3	19,88	5,476	15,84	4,388	0,696 – 7,385	0,019
VAS 1-4	28,76	8,197	23,26	3,664	1,279 – 9,724	0,012
VAS 1-5	36,65	8,760	28,84	5,134	3,004 – 12,606	0,002

Perubahan rerata kadar AST dan ALT pada kedua kelompok setelah 4 minggu terapi dengan parasetamol 3 kali 500 mg perhari secara rutin, tidak

didapatkan perbedaan yang bermakna secara statistik dibanding sebelum terapi (TABEL 6).

TABEL 6. Perubahan rerata nilai AST dan ALT pada kedua kelompok

	Kelompok coba (n=17)		Kelompok kontrol (n=19)		IK 95%	P
	Rerata	SB	Rerata	SB		
AST (IU/L) 1-5	5,418	3,238	5,494	3,976	-2,551 – 2,397	0,950
ALT (IU/L) 1-5	2,318	2,537	3,842	2,726	-3,315 – 0,266	0,093

PEMBAHASAN

Osteoarthritis terutama pada sendi penyangga berat tubuh seperti lutut, prevalensinya meningkat sesuai dengan meningkatnya usia. Pada usia kurang dari 40 tahun prevalensi OA lutut pria sama dengan wanita, tetapi pada usia lebih dari 50 tahun pada wanita lebih banyak dibanding pria. Pada penelitian *Framingham Osteoarthritis* pada usia lanjut didapatkan OA lutut simptomatis 7% pada usia kurang dari 70 tahun, meningkat 11,2% pada usia lebih dari 80 tahun⁷. Di Inggris sekitar 25% populasi yang berusia lebih dari 55 tahun menderita nyeri lutut, 10% di antaranya oleh OA lutut simptomatis dengan disabilitas ringan²³.

Pada penelitian ini rerata usia penderita OA lutut $63,95 \pm 7,41$ tahun pada kelompok kontrol dan $65,94 \pm 8,29$ tahun pada kelompok coba. Perbedaan rerata usia pada kedua kelompok tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p = 0,451$; IK 95%: -3,318 – 7,305). Hal ini menunjukkan pengaruh usia terhadap intensitas nyeri pada kedua kelompok tidak berbeda bermakna.

Perbedaan proporsi jenis kelamin pada kedua kelompok tidak menunjukkan perbedaan bermakna ($p = 0,549$), begitu juga tingkat pendidikan ($p = 3,48$) dan berat badan ($p = 0,881$). Pengaruh jenis kelamin, tingkat pendidikan dan berat badan terhadap intensitas nyeri pada kedua kelompok tidak berbeda bermakna.

Obesitas merupakan salah satu faktor risiko timbulnya OA lutut khususnya pada wanita, penurunan berat badan terbukti menurunkan risiko OA lutut^{24,25}. Pada penelitian ini berdasarkan IMT

didapatkan sebanyak 33 (83,33%) subjek penelitian *overweight*.

Parasetamol merupakan terapi lini pertama sebagai analgetik untuk nyeri derajat ringan sampai sedang pada penderita OA. Sedangkan, untuk nyeri yang lebih berat dan didapatkan tanda inflamasi pada sendi, OAINS merupakan terapi alternatif^{2,12}. Meta analisis oleh Zhang *et al.*, (2004)²⁸ menunjukkan efektivitas parasetamol dalam menurunkan intensitas nyeri dibanding plasebo pada OA lutut dengan hasil *effect size*=0,21; SB=10; IK 95%: 0,10-0,30. Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Miceli-Richard *et al.*, (2004)²⁶ pada OA lutut tanpa tanda inflamasi (nyeri sendi pada malam hari dan tidak mampu menahan beban tubuh pada posisi berdiri dengan satu tungkai) yang membandingkan parasetamol dosis 4 g per hari dengan plasebo menunjukkan penurunan beda rerata skor VAS 10 mm ($p = 0,0294$; IK 95%: 1,0-19,0).

Pada penelitian ini didapatkan penurunan rerata skor VAS pada kelompok parasetamol $28,84 \pm 5,134$ mm ($p < 0,0001$; IK 95%: 26,37 – 31,32). Pada penderita OA lutut sering didapatkan nyeri sendi, kaku sendi, terbatasnya gerak sendi, kelemahan otot kuadrisep, disfungsi motorik dan sensorik yang mengganggu aktivitas sehari-hari. Fisioterapi dengan tujuan penguatan otot kuadrisep merupakan komponen pokok pada penanganan OA lutut karena terdapat hubungan antara kelemahan otot kuadrisep dengan nyeri dan disfungsi sendi²⁷. Fisioterapi berupa penguatan otot kuadrisep pada OA lutut sebaiknya disesuaikan dengan ada tidaknya episode nyeri sendi¹⁰.

Pada terapi latihan penguatan otot kuadrisep secara isometrik 3 kali perminggu selama 13 minggu

didapatkan hasil peningkatan kekuatan otot yang bermakna ($p=0,03$; IK 95%: $-0,38 - -0,01$), pengurangan intensitas nyeri sendi ($p=0,04$; IK 95%: $-23,6 - -10,4$) dan penggunaan parasetamol berkurang ($p=0,02$)¹². Huang *et al.*,¹¹ melakukan penelitian yang membandingkan antara latihan penguatan otot kuadrisep secara isometrik, isokinetik, isotonik dan kontrol pada 132 penderita OA lutut, didapatkan hasil penurunan intensitas nyeri, disabilitas, dan kecepatan berjalan secara bermakna pada kelompok coba setelah 8 minggu terapi dibanding awal terapi ($p < 0,05$). Pada latihan secara isotonik didapatkan penurunan intensitas nyeri yang lebih bermakna dibanding kelompok isometrik dan isokinetik. Pada penelitian yang dilakukan oleh Topp *et al.*,²⁸ secara acak terkontrol dengan terapi latihan secara isometrik dan isotonik dibanding kontrol selama 16 minggu, didapatkan hasil penurunan subskala nyeri WOMAC yang bermakna ($p < 0,05$) pada kelompok perlakuan dibanding kontrol.

Pada meta-analisis dari 17 penelitian dengan subjek 2562 penderita OA lutut yang dilakukan oleh Fransen *et al.* (2003)²⁹, terapi latihan penguatan otot kuadrisep menunjukkan penurunan intensitas nyeri dan perbaikan fungsional fisik. Meskipun tidak cukup data yang memberi bukti jenis terapi latihan yang optimal untuk dijadikan pedoman pada penatalaksanaan OA lutut.

Pada kelompok coba dalam penelitian ini didapatkan hasil penurunan yang bermakna rerata intensitas nyeri sendi $36,65 \pm 8,760$ mm ($p < 0,0001$; IK 95%: $32,14 - 41,15$), setelah terapi selama 4 minggu.

Penanganan OA lutut yang optimal memerlukan modalitas terapi kombinasi secara nonfarmakologis dan farmakologis. Modalitas terapi lini pertama pada OA lutut berupa terapi nonfarmakologis antara lain: penurunan berat badan pada penderita obesitas, edukasi, latihan penguatan otot sekitar sendi, alat bantu. Apabila terapi nonfarmakologis tidak berhasil, maka perlu ditambah terapi farmakologis^{27,30}. Sampai dewasa ini belum didapatkan data dari uji klinis secara acak terkontrol yang membandingkan antara kombinasi fisioterapi dan parasetamol dengan parasetamol pada penderita OA lutut.

Pada penelitian ini kombinasi terapi fisioterapi dengan parasetamol menunjukkan perbaikan

intensitas nyeri yang lebih baik secara bermakna dibanding yang mendapat parasetamol saja. Penurunan rerata skor VAS pada kelompok coba $36,65 \pm 8,760$ mm, sedangkan pada kelompok kontrol $28,84 \pm 5,134$ mm ($p=0,002$; IK 95%: $3,004 - 12,606$). Hasil tersebut menunjukkan fisioterapi dapat menurunkan intensitas nyeri yang lebih bermakna pada penderita OA lutut yang mendapat terapi parasetamol.

Pada penggunaan parasetamol dosis terapi 4g perhari dalam jangka lama pada penderita OA lutut tidak dilaporkan adanya efek samping yang bermakna dibanding plasebo²⁶. Efek samping parasetamol terutama hepatotoksisitas terbukti jarang terjadi apabila dosis tidak melebihi 4g perhari, tetapi kewaspadaan perlu ditingkatkan pada penderita dengan kelainan hati atau alkoholik. Pemakaian parasetamol bersama dengan warfarin akan memperpanjang waktu protrombin^{31,32}.

Pada penelitian ini penggunaan parasetamol 3 kali 500 mg perhari secara rutin selama 4 minggu tidak menunjukkan efek samping berupa hepatotoksisitas. Hal tersebut dibuktikan dari hasil pemeriksaan tidak didapatkannya peningkatan enzim transaminase secara bermakna pada kelompok coba maupun kontrol. Hasil pemeriksaan rerata AST awal pada kelompok coba $22,747 \pm 4,534$ IU/L dan $22,668 \pm 4,450$ IU/L pada kelompok kontrol. Setelah 4 minggu terapi tidak didapatkan perubahan rerata AST yang bermakna dengan hasil $5,418 \pm 3,238$ IU/L pada kelompok coba dan $5,494 \pm 3,976$ IU/L pada kelompok kontrol ($p=0,950$; IK 95%: $-2,551 - 2,397$). Pada pemeriksaan rerata ALT awal didapatkan hasil $23,471 \pm 3,473$ IU/L pada kelompok coba dan $21,484 \pm 3,650$ IU/L pada kelompok kontrol. Setelah 4 minggu terapi tidak didapatkan perubahan rerata ALT yang bermakna dengan hasil $2,318 \pm 2,527$ IU/L pada kelompok coba dan $3,842 \pm 2,726$ IU/L pada kelompok kontrol ($p=0,093$; IK 95%: $-3,315 - 0,266$).

Kelemahan pada penelitian ini adalah tidak dilakukan secara tersamar dan menggunakan plasebo sehingga diketahui bahwa efek penurunan intensitas nyeri disebabkan fisioterapi. Pada penanganan OA secara non farmakologis perlakuan dengan plasebo dan secara tersamar secara teknis dan etik sulit dilaksanakan³³.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Didapatkan perbaikan intensitas nyeri yang bermakna pada penderita OA lutut setelah terapi kombinasi parasetamol dengan fisioterapi selama 4 minggu dibandingkan terapi parasetamol yang dinilai dengan VAS. Tidak dijumpai efek samping terhadap hati.

Saran

Pada penanganan penderita OA lutut dengan intensitas nyeri derajat ringan sampai sedang, disarankan untuk diberikan kombinasi fisioterapi dan analgetik. Penelitian lebih lanjut mengenai manfaat fisioterapi terhadap intensitas nyeri pada subjek penderita OA lutut dengan kelompok ras/suku yang berbeda.

UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terimakasih yang sebesar-besarnya disampaikan kepada dr. Taufiqurrokhman SpPD yang telah berpartisipasi aktif dalam penelitian ini.

KEPUSTAKAAN

- Manek NJ. Medical Management of Osteoarthritis. *Mayo Clin Proc*, 2001; 76: 533-39.
- Altman RD, Hochberg MC, Moskowitz RW, Schnitzer CJ. Recommendations for the Medical Management of Osteoarthritis of the Hip and Knee. 2000 Update. *Arthritis Rheum*, 2000; 43: 1905-15.
- Isbagio H. Osteoarthritis: Klinis dan Terapi. Kumpulan Makalah Pertemuan Ilmiah Berkala I Indonesian Pain Society, 2003.
- Woolf CJ. Pain: Moving from Symptom Control toward Mechanism-Specific Pharmacologic Management. *Ann Intern Med*, 2004; 140: 441-51.
- Zoppi M, Benfanti E. Joint Pain. *Curr Rev Pain*, 1999; 3: 121-9.
- American Geriatrics Society Panel on Exercise and Osteoarthritis (AGS). Exercise Prescription for older Adults with Osteoarthritis Pain: Consensus Practice Recommendations. *J Am Geriatric Soc*, 2001; 46: 808-23.
- Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA. Osteoarthritis: New Insights. Part 1. The Disease and Its Risk Factors. *Ann Intern Med*, 2000a; 133: 635-46.
- Deyle GD, Henderson NE, Matekel RL, Ryder MG, Garber MB, Allison SC. Effectiveness of Manual Physical Therapy and Exercise in Osteoarthritis of the Knee. *Ann Intern Med*, 2000; 132: 173-81.
- Jordan KM, Arden N, Doherty M, Bannwarth Dieppe P, Guther KP, Hauselmann HJ. et al. EULAR Recommendations 2003: an Evidence Based approach to the Management of Knee Osteoarthritis: Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*, 2003; 62: 1145-55.
- Dougados M, Ravaud P. Exercise Therapy in Patients with Osteoarthritis of the Hip or Knee. *Curr Rheumatol Rep*, 2001; 3: 353-54.
- Huang MH, Lin YS, Yang RC, Lee CL. A Comparison of Various Therapeutic Exercises on the Functional Status of Patients with Knee Osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 2003; 32: 398-406.
- van Baar ME, Assendelft WJJ, Dekker J, Oostendorp RAB, Bijlsma RWM. Effectiveness of Exercise Therapy in Patients with Osteoarthritis of the Hip or Knee. A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Arthritis Rheum*, 1999; 42: 1361-69.
- Roddy E, Zhang W, Doherty M, Arden NK, Barlow J, Birrell F. et al. Evidence-based Recommendations for the Role of Exercise in the Management of Osteoarthritis of Hip or Knee – the MOVE Consensus. *Rheumatol*, 2005; 44: 67-73.
- Geba GP, Weaver AL, Polis AB, Dixon ME, Schnitzer TJ. Efficacy of Rofecoxib, Celecoxib, and Acetaminophen in Osteoarthritis of the Knee. *JAMA*, 2002; 287: 64-71.
- Graham GG, Scott KF. Mechanism of Action of Paracetamol. *Am J Therapeutics*, 2005; 12: 46-55.
- Graham GG, Scott KF, Day RO. Tolerability of Paracetamol. *Drug Saf*, 2005; 28: 227-40.
- Burns MJ, Friedman SL, Larson A.M. Pathophysiology and Diagnosis of Acetaminophen (Paracetamol) Intoxication. Dalam: B.D., Rose. (eds) UpToDate 13.3, UpToDate Dougados M, LeClaire P, Van der Heijde D, Bloch DA, Bellamy N, Altman RD. 2000. A Report of the Osteoarthritis Research Society International Standing Committee for Clinical Trials Response Criteria Initiative. *Osteoarthritis Cart*, 2005; 8: 395-403.
- Dougados M, LeClaire P, Van der Heijde D, Bloch DA, Bellamy N, Altman RD. A Report of the Osteoarthritis Research Society International Standing Committee for Clinical Trials Response Criteria Initiative. *Osteoarthritis Cart*, 2000; 8: 395-403.
- Lequesne MG, Samson M. Indices of Severity in Osteoarthritis for Weight Bearing Joints. *J Rheumatol*, 1991; 18 (Suppl 27): 16-18.
- Purnomo LB, Kertia N, Savitri K, Asdie AH, Raharjo P. Nilai Kesepakatan Dokter-pasien dan Pasien-pasien dari Indeks Lequesne yang diterjemahkan ke dalam bahasa Indonesia untuk pasien Osteoarthritis Lutut. Konferensi Kerja IRA VI, Malang, 1999.
- Kasjmir YI, Isbagio H. Pemeriksaan Klinis dan Pengukuran Nyeri. Dalam: B., Setiyohadi, Y.I., Kasjmir. (eds). Naskah Lengkap Temu Ilmiah Rematologi dan Kursus Penatalaksanaan Nyeri Ikatan Rematologi Indonesia, 2004.
- Sokka T. Assessment of Pain in Patients with Rheumatic Disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2001; 15: 1-11.
- Knee Pain and Osteoarthritis in Older Adults: a Review of Community Burden and Current use of Primary Health Care. *Ann Rheum Dis*, 2003; 48: 91-7.

23. Zhang W, Jones A, Doherty M. Does Parasetamol (Acetaminophen) reduce the Pain of Osteoarthritis?: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Rheum Dis*, 2004; 63: 901-27.
24. Shiozaki H, Koga Y, Omori G, Tamaki M. Obesity and Osteoarthritis of the Knee in Women: Results from the Matsudai Knee Osteoarthritis Survey. *Knee*, 1999; 6: 189-92.
25. Shamoan, M., Hochberg, M.C. Treatment of Osteoarthritis with Acetaminophen: Efficacy, Safety, and Comparison with NonSteroidal Antiinflammatory Drugs. *Curr Rheumatol Rep*, 2000; 2: 454-58.
26. Bennel K, Hinman R. Exercise as a Treatment for Osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*, 2005; 17:634-40.
27. Topp R, Woolley S, Hornyak J, Khuder S, Kahaleh B. The Effect of Dynamic versus Isometric Resistance Training on Pain and Functioning among Adults with Osteoarthritis of the Knee. *Arch Phys Med Rehabil*, 2002; 83:1187-95.
28. Fransen M, Mcconnel S, Bell M. Exercise for Osteoarthritis of the Hip or Knee. *The Cochrane Database of System Review*. 3: CD004286, 2003.
29. Pavelka K. Symptomatic Treatment of Osteoarthritis: Paracetamol or NSAIDs? *Int J Boutron I, Tubach F, Giraudeau B, Ravaud P*. 2003. Methodological Difference in Clinical Trial Nonpharmacological and Pharmacological Treatments of Hip and Knee Osteoarthritis. *JAMA*, 2004; 290: 1062-70.
30. Bertin P, Keddad K, Jolivet-Landreau I. Acetaminophen as Symptomatic Treatment of Pain from Osteoarthritis. *Joint Bone Spine*, 2004; 71: 266-74.
31. Benson GD, Koff RS, Tolman KG. The Therapeutic Use of Acetaminophen in Patients with Liver Disease. *Am J Therapeutics*, 2005; 12: 133-41.
32. Boutron I, Tubach F, Giraudeau B, Ravaud P. Methodological Difference in Clinical Trial Non-pharmacological and Pharmacological Treatments of Hip and Knee Osteoarthritis. *JAMA*, 2003; 290: 1062-70.